

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- ② BLACK BORDERS
  - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - FADED TEXT
  - ILLEGIBLE TEXT
  - SKEWED/SLANTED IMAGES
  - COLORED PHOTOS
  - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
  - GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**Packaging unit, especially for a disposable element used to analyze human or animal body fluids, comprises an indicator for indicating improper storage of the analysis element in a primary packaging**

Patent number: DE19831519  
Publication date: 2000-01-27  
Inventor: BAINCZYK GREGOR (DE); KOHL JOACHIM (DE); REISER WOLFGANG (DE)  
Applicant: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH (DE)  
Classification:  
- international: G01N31/22; G01N33/48; B01L9/00  
- european: B01L11/00, B65D79/02  
Application number: DE19981031519 19980714  
Priority number(s): DE19981031519 19980714

**Abstract of DE19831519**

A packaging unit comprises an indicator element for indicating improper storage of a disposable analysis element (6) stored in a primary packaging (2). An analysis element packaging unit comprises a disposable analysis element (6), with a reagent-containing test region for analytical determination of a constituent of a liquid sample, and a primary packaging (2) for storing the analysis element between production and use. The unit has an indicator element which changes in accordance with the storage conditions in the primary packaging in order to indicate improper storage. Preferred Features: The primary packaging (2) may be a foil package containing an individual analysis element (6) or a resealable container containing several analysis elements (6). The indicator element is (a) a temperature or temperature-time indicator which changes in accordance with the temperature or duration of elevated temperature in the interior (5) of the primary packaging; or (b) a humidity indicator which changes in accordance with the humidity in the interior (5) of the primary packaging. The indicator change may be reversible or irreversible. The primary packaging may contain a desiccant in a compartment separated from the rest of the interior (5) by a water vapor permeable separator (17), in which case the indicator element may be provided on the separator, may comprise the separator or may be provided in the desiccant. Alternatively, the indicator element may be positioned on the analysis element (6). The indicator element comprises an indicator substance which undergoes a phase or chemical state change and which is impregnated in or coated on a support.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



71 Anmelder:  
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, DE  
74 Vertreter:  
Patentanwälte Dr. H.-P. Pfeifer & Dr. P. Jany, 76137  
Karlsruhe

72 Erfinder:  
Bainczyk, Gregor, Dr., 68199 Mannheim, DE; Kohl,  
Joachim, Dr., 64646 Heppenheim, DE; Reiser,  
Wolfgang, 68159 Mannheim, DE

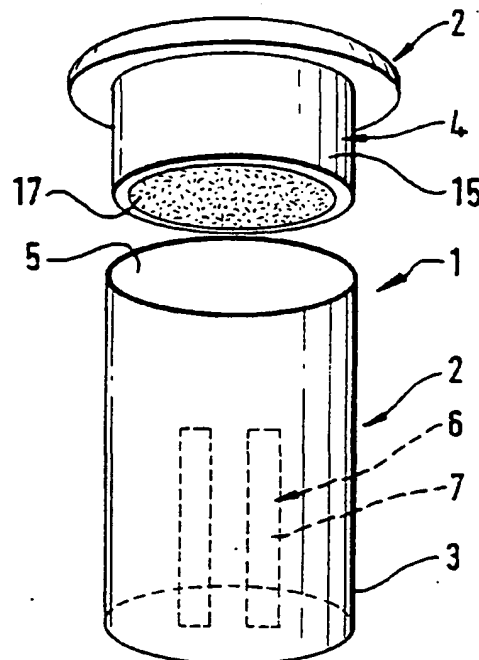
56 Entgegenhaltungen:  
DE 195 46 684 A1  
DE 24 55 422 A1  
CH 6 54 109 A5  
US 50 96 813  
US 44 28 908  
WO 97 27 483 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Analyseelement-Packungseinheit

57 Bei einer Analyseelement-Packungseinheit, die ein disposibles Analyseelement (6) mit einem ein Reagenz enthaltenden Testfeld (9) zur analytischen Bestimmung eines Bestandteiles einer flüssigen Probe und eine Primärverpackung (2) zur Lagerung des Analyseelementes (6) zwischen Herstellung und Verbrauch aufweist, soll die Information über die Brauchbarkeit des Analyseelementes (6) verbessert werden. Dies geschieht erfindungsgemäß dadurch, daß die Packungseinheit (1) ein Indikatorelement (10), dessen Zustand sich in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen in der Primärverpackung (2) während der Lagerung ändert, aufweist, um eine unsachgemäße Lagerung erkennbar zu machen.



Die Erfindung betrifft eine Analyseelement-Packungseinheit, die ein disposibles Analyseelement mit einem ein Reagenz enthaltenden Testfeld zur analytischen Bestimmung eines Bestandteils einer flüssigen Probe und eine Primärverpackung zur Lagerung des Analyseelements zwischen Herstellung und Verbrauch mit einem während der Lagerung nach außen abgeschlossenen Innenraum zur Aufnahme des Analyseelements aufweist.

Zur qualitativen und quantitativen Analyse von Bestandteilen einer flüssigen Probe, insbesondere einer Körperflüssigkeit von Menschen oder Tieren, werden zunehmend sogenannte trägergebundene Tests eingesetzt. Dabei werden Analyseelemente verwendet, bei denen mindestens ein Reagenz in einem aus einer oder mehreren Schichten bestehenden Testfeld eingebettet ist, das mit der Probe in Kontakt gebracht wird. Die Reaktion von Probe und Reagenz führt zu einer visuell oder mit Hilfe eines Geräts (meistens reflexionsphotometrisch) auswertbaren Veränderung des Analyseelementes. Nach der Durchführung eines Tests wird das benutzte Analyseelement entsorgt. Die Analyseelemente sind also zum einmaligen Gebrauch bestimmt, weshalb sie auch als disposable Analyseelemente bezeichnet werden.

Es sind zahlreiche unterschiedliche Analyseelement-Typen bekannt, die sich durch das Meßprinzip (z. B. optisch oder elektrochemisch) und die verwendeten Reagenzien sowie durch ihren Aufbau, insbesondere hinsichtlich der Anordnung und Befestigung der Testschichten unterscheiden. Von besonderer praktischer Bedeutung sind streifenförmige Analyseelemente und "Analyseelement mit Rahmen". Ein streifenförmiges Analyseelement (Teststreifen) besteht im wesentlichen aus einer länglichen Tragschicht aus Kunststoffmaterial, auf der ein oder mehrere Testfelder angebracht sind. Bei einem "Analyseelement mit Rahmen" wird ein Testfeld ähnlich wie ein photographisches Diapositiv von einem Rahmen gehalten.

Die Analyseelemente werden in Primärverpackungen verpackt, in deren Innenräumen sie bis zum Verbrauch, d. h. der Entnahme durch den Benutzer und Durchführung eines Tests mit anschließender Entsorgung, lagern. Die Analyseelemente können dabei jeweils einzeln in einer eigenen Primärverpackung verpackt sein. Überwiegend sind Analyseelement-Packungseinheiten gebräuchlich, bei denen sich mehrere disposable Analyseelemente in dem Innenraum einer gemeinsamen Primärverpackung befinden. In der Regel enthalten die Primärverpackungen ein Trockenmittel.

Der Innenraum der Primärverpackung ist üblicherweise weitgehend luftdicht abgeschlossen. Die Lagerungsbedingungen sind somit im wesentlichen durch die Umweltbedingungen in der Primärverpackung während der Lagerung bestimmt.

Viele Analyseelemente enthalten Reagenzien, die infolge bestimmter Lagerungsbedingungen, z. B. Temperatur, Feuchtigkeit, Sauerstoff, Licht etc., Schaden nehmen können, so daß sie für die Durchführung eines zuverlässigen Tests unbrauchbar werden. Zur Vermeidung von Schäden ist es daher erforderlich, die Analyseelement-Packungseinheit unter bestimmten, von dem Hersteller empfohlenen Lagerungsbedingungen sachgemäß zu lagern. Seitens des Herstellers wird die Haltbarkeit des Analyseelements bei sachgemäßer Lagerung für einen bestimmten Zeitraum garantiert.

Die Verwendung eines Analyseelements mit geschädigtem Reagenz kann zu einem falschen Testergebnis führen, woraus unter Umständen eine schwerwiegende Fehleinschätzung beispielsweise des Gesundheitszustandes einer Person resultiert. Daher wurden in der Vergangenheit An-

strengungen unterschiedlicher Art unternommen, um die Gefahr der Verwendung von Analyseelementen mit Lagerungsschäden zu verringern.

Beispielsweise sind Testreagenzien entwickelt worden, die gegenüber äußeren Einflüssen relativ unempfindlich sind. Eine andere Entwicklung geht dahin, aufwendige Primärverpackungen zu verwenden, um die Einwirkungen äußerer Einflüsse auf die Reagenzien der Analyseelemente gering zu halten. Beide Lösungen sind mit wesentlich erhöhten Herstellungskosten verbunden. Aus Sicherheitsgründen wird oft ein relativ kurzer Haltbarkeitszeitraum angegeben. Dies führt dazu, daß Analyseelemente nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwendet werden, wobei jedoch nicht nachprüfbar ist, ob tatsächlich Bedingungen geherrscht haben, die eine Schädigung der Reagenzien bewirken könnten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine verbesserte, kostengünstige Analyseelement-Packungseinheit zur Verfügung zu stellen, bei der es möglich ist, eine Information über den Zustand des Reagenzes des Analyseelements zu erhalten.

Die Aufgabe wird bei einer Analyseelement-Packungseinheit der eingangs bezeichneten Art dadurch gelöst, daß die Packungseinheit ein Indikatorelement, dessen Zustand sich in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen in der Primärverpackung während der Lagerung ändert, aufweist, um eine unsachgemäße Lagerung erkennbar zu machen.

Eine unsachgemäße Lagerung kann beispielsweise darauf zurückzuführen sein, daß die Primärverpackung unbemerkt beschädigt wurde, einer unzulässig hohen Temperatureinwirkung ausgesetzt oder – im Falle einer Primärverpackung mit mehreren Analyseelementen – zu lange offen war. Bei einer unsachgemäßen Lagerung besteht die Gefahr, daß das Reagenz auf dem Analyseelement geschädigt wird.

Das Indikatorelement ist erfindungsgemäß so beschaffen, daß sich sein Zustand in Abhängigkeit von derjenigen Lagerungsbedingung (oder dem Zusammenspiel verschiedener Lagerungsbedingungen) ändert, auf deren Einwirkung das Reagenz des Analyseelements empfindlich reagiert. Bei sachgemäßer Lagerung der Packungseinheit tritt keine Zustandsänderung auf. Eine Änderung des Zustands des Indikatorelementes zeigt somit an, daß die Packungseinheit unsachgemäß gelagert wird bzw. wurde, d. h. die tatsächlichen Lagerungsbedingungen von den empfohlenen abweichen bzw. abgewichen sind. Die Zustandsänderung des Indikatorelements führt zu einem unmittelbar (visuell) oder mittelbar (mit Hilfe eines Meßgeräts) wahrnehmbaren Signal, das Auskunft über mögliche Lagerungsschäden gibt.

In einer ersten bevorzugten Ausführung der Erfindung ist das Indikatorelement so ausgebildet und angeordnet, daß es für den Benutzer des Analyseelements wahrnehmbar ist. Auf diese Weise kann der Benutzer vor oder bei der Durchführung eines Tests feststellen, ob sich das Reagenz in einem ungeschädigten Zustand befindet oder die Gefahr einer Reagenzschädigung besteht. Auf diese Weise können Fehlinformationen verhindert werden.

In einer anderen bevorzugten Ausführung der Erfindung ist das Indikatorelement derart ausgebildet und angeordnet, daß eine Zustandsänderung für einen Benutzer der Packungseinheit nicht wahrnehmbar ist. Es kann beispielsweise an einer nicht einsehbaren Stelle in der Primärverpackung angeordnet oder derart ausgebildet sein, daß die Sichtbarmachung der Zustandsänderung weiterer Schritte bedarf, die der Benutzer nicht kennt. Ein derartiges Indikatorelement kann also als Kontrollmittel für den Hersteller dienen, um beispielsweise im Fall von Reklamationen die Ursache für eine Fehlindikation des Analyseelements erkennbar zu machen.

Zur Verwendung mit Analyseelementen, die ein vor allem auf Temperaturbelastung empfindlich reagierendes Reagenz enthalten, ist das Indikatorelement vorteilhafterweise als Temperaturindikatorelement ausgebildet, dessen Zustand sich in Abhängigkeit von dem während der Lagerung im Innenraum der Primärverpackung herrschenden Temperaturverlauf ändert. Wenn die Feuchtigkeitsempfindlichkeit des Reagenzes hoch ist, ist das Indikatorelement vorteilhafterweise als Feuchtigkeitsindikatorelement ausgebildet, dessen Zustand sich in Abhängigkeit von dem während der Lagerung im Innenraum der Primärverpackung herrschenden Feuchtigkeitsverlauf ändert.

Das Indikatorelement kann, den Eigenschaften des Reagenzes entsprechend, auch zum Anzeigen anderer Lagerungsbedingungen ausgebildet sein, z. B. als Sauerstoff-, Lichtindikatorelement etc. Wenn das Reagenz auf mehrere unterschiedliche Lagerungsbedingungen empfindlich reagiert, können in der Packungseinheit entsprechend mehrere geeignete Indikatorelemente vorgesehen sein.

Es können verschiedene Indikatorelement-Typen zum Erkennenbarmachen einer unsachgemäßen Lagerung zum Einsatz kommen.

In einer ersten bevorzugten Ausführung ist das Indikatorelement derart ausgewählt, daß sich sein Zustand in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen irreversibel ändert. Bei einem solchen irreversiblen Indikatorelement erfolgt die Zustandsänderung also gerichtet von einem Ausgangszustand auf einen Endzustand hin. Der Zustand des Indikatorelements kann somit die "Lagerungsgeschichte" des Analyseelements in der Primärverpackung erkennbar machen, d. h. die über einen definierten Lagerungszeitraum integrierten Lagerungsbedingungen.

Das irreversible Indikatorelement ändert seinen Zustand in Abhängigkeit von dem Verlauf der jeweiligen Lagerungsbedingung (insbesondere Feuchtigkeit und/oder Temperatur). Dies bedeutet, daß sein Zustand nicht nur von der Höhe der während der Lagerung (möglicherweise nur für kurze Zeit) erreichten Temperatur bzw. Luftfeuchtigkeit abhängt, sondern auch von der Dauer der Einwirkung der Lagerungsbedingung. Je nachdem, ob die Reagenz-Schädigungsreaktion eher kinetisch oder thermodynamisch kontrolliert ist, wird ein irreversibles Indikatorelement ausgewählt, dessen Zustandsänderung entsprechend kontrolliert ist. Dabei sollte das irreversible Indikatorelement individuell auf die spezielle Empfindlichkeit des Reagenzes abgestimmt sein, d. h. der Endzustand dann erreicht werden, wenn hinsichtlich Dauer und Intensität der Einwirkung Lagerungsbedingungen geherrscht haben, die das Reagenz des Analyseelementes geschädigt haben könnten. Der Endzustand kann dabei auf unterschiedliche Weise erreicht werden. Das irreversible Indikatorelement kann sich zum einen kontinuierlich von einem Anfangszustand zu einem Endzustand hin ändern. Alternativ kann es sich auch sprunghaft, eventuell über definierte Zwischenstufen, ändern.

Eine besondere Ausführungsform sind Temperatur-Zeit-Indikatorelemente, an deren Zustand näherungsweise ablesbar ist, für welche Zeitdauer erhöhte Temperaturbedingungen (beispielsweise oberhalb eines definierten Grenzwertes) bestanden haben.

Mit dem Erreichen seines Endzustandes zeigt das irreversible Indikatorelement an, daß unsachgemäße Lagerungsbedingungen geherrscht haben und die Wahrscheinlichkeit einer Reagenzschädigung hoch ist. Das irreversible Indikatorelement hat somit die Funktion, die Unbrauchbarkeit des Analyseelementes infolge möglicher Lagerungsschäden erkennbar zu machen.

Bei einem anderen bevorzugten Indikatorelement ändert sich der Zustand des Indikatorelementes in Abhängigkeit

von den Lagerungsbedingungen reversibel. Dabei tritt die Zustandsänderung bei Lagerungsbedingungen auf, bei denen die Gefahr besteht, daß das Reagenz geschädigt werden könnte, falls die kritischen Lagerungsbedingungen andauern. Kehren die Lagerungsbedingungen wieder in den unkritischen Bereich zurück, ändert sich auch der Zustand des reversiblen Indikatorelementes entsprechend.

Ein reversibles Indikatorelement zeigt somit an, ob die Analyseelement-Packungseinheit zum jeweiligen Zeitpunkt (aktuell) sachgemäß gelagert wird oder nicht. Es gibt somit über den aktuellen Stand der Lagerungsbedingungen Auskunft. Ihm kommt daher eine Vorwarnfunktion zu. Auch bei einem reversiblen Indikatorelement kann die Zustandsänderung kontinuierlich oder sprunghaft erfolgen.

Bei aufwendigen Packungseinheit und/oder bei einem besonders empfindlichen Reagenz, können zwei unterschiedliche Indikatorelemente vorgesehen sein: ein reversibles, das den Benutzer vor der Möglichkeit der Schädigung des Reagenzes unter den aktuellen Lagerungsbedingungen warnt, und ein irreversibles, das die Unbrauchbarkeit des Analyseelementes anzeigt und ihn vor dessen Verwendung warnt.

In einer vorteilhaften Ausbildung kann das Indikatorelement ein Indikatorreagenz enthalten, dessen chemischer Zustand sich infolge einer von den Lagerungsbedingungen abhängigen Reaktion ändert. Die Reaktion kann dabei insbesondere zu einer wahrnehmbaren Änderung des Reflexionsvermögens führen und beispielsweise auf der (irreversiblen oder reversiblen) Änderung des Wassergehaltes des Indikatorreagenzes basieren. Alternativ kann das Indikatorreagenz so beschaffen sein, daß es sich, beispielsweise infolge einer Temperatureinwirkung, zersetzt. Das Indikatorelement kann auch mehrere Indikatorreagenzien aufweisen, die bei dem Auftreten bestimmter Lagerungsbedingungen miteinander reagieren.

In einer anderen vorteilhaften Ausbildung weist das Indikatorelement eine Indikatorsubstanz auf, deren Phasenzustand sich in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen ändert. Die Phasenänderung kann insbesondere eine Änderung des Aggregatzustandes, verbunden mit einer morphologischen Änderung der Indikatorsubstanz sein. Beispielsweise kann die Indikatorsubstanz als Reaktion auf eine Temperaturänderung schmelzen oder infolge einer Feuchtigkeitseinwirkung zerfließen. Unter Phasenänderung wird hier auch eine temperaturabhängige Änderung der Orientierung von flüssigen Kristallen verstanden, die zu einem nachweisbaren Signal, beispielsweise einer Farbänderung, führen kann.

Die folgenden Ausführungsbeispiele der Erfindung lassen weitere vorteilhafte Merkmale und Besonderheiten erkennen, die anhand von schematischen Darstellungen in den Zeichnungen im folgenden beschrieben und erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 eine Analyseelement-Packungseinheit gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 2 ein Analyseelement der Packungseinheit von Fig. 1,

Fig. 3 eine Primärverpackung einer zweiten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 4a und 4b alternative Ausführungen von Verschlussstopfen einer dritten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung und

Fig. 5 eine Analyseelement-Packungseinheit gemäß einer vierten bevorzugten Ausführung der Erfindung.

Fig. 1 zeigt eine erfindungsgemäße Analyseelement-Packungseinheit 1 mit einer Primärverpackung 2 und mehreren Analyseelementen 6, die in diesem Ausführungsbeispiel als Teststreifen 7 ausgebildet sind. Die Primärverpackung 2 ist ein wiederverschließbarer Behälter zur Aufnahme mehrerer

Analyseelemente 6. Der Behälter besteht aus einer beispielsweise aus Kunststoff oder Aluminium hergestellten Röhre 3 und einem Verschlussstopfen 4.

Wenn der Verschlussstopfen 4 in die Röhre 3 eingesetzt ist, ist ihr Innenraum 5, in dem die Analyseelemente 6 zwischen ihrer Herstellung und ihrem Verbrauch lagern, nach außen weitgehend luftdicht abgeschlossen. In einem Teilbereich des Innenraums 5 des Behälters, im dargestellten Fall in einem Trockenmittelbehälter 15 des Verschlussstopfens 4, ist ein Trockenmittel angeordnet, das von dem übrigen Innenraum 5 und den darin enthaltenen Analyseelementen 6 durch ein für Wasserdampf permeables Trennelement 17 abgetrennt ist. Das Trockenmittel kann sich selbstverständlich auch an einer anderen Stelle in dem Innenraum 5 der Primärverpackung 2 befinden, beispielsweise am Boden.

Durch das Trockenmittel wird die beispielsweise bei der Entnahme eines Analyseelementes 6 ins Innere der Primärverpackung 2 gelangte Feuchtigkeit gebunden. In Abhängigkeit von der Zeitdauer, für die die Primärverpackung 2 unverschlossen war, und von der Höhe der Luftfeuchtigkeit der Umgebungsluft läßt die Trocknungswirkung des Trockenmittels unterschiedlich schnell nach.

Ein in Fig. 2 im Detail dargestellter Teststreifen 7 hat eine Tragschicht 8 aus Kunststoff, auf der ein Testfeld 9 angeordnet ist, das ein feuchtigkeits- und temperaturempfindliches Reagenz zur analytischen Bestimmung eines Bestandteiles einer flüssigen Probe enthält.

An dem Teststreifen 7 sind ferner zwei Indikatorelemente 10 angeordnet, nämlich ein Temperaturindikatorelement 11 und ein Feuchtigkeitsindikatorelement 12, deren Zustand sich in Abhängigkeit von dem Temperaturverlauf bzw. dem Feuchtigkeitsverlauf in der Röhre 3 während der Lagerung der Teststreifen 7 ändert. Beide Indikatorelemente 10 sind in diesem Ausführungsbeispiel irreversible Indikatorelemente, die in Form von Indikatorfeldern ausgebildet sind und jeweils einen porösen Träger 13 (z. B. aus Papier) aufweisen, der mit einem geeigneten Indikatorreagenz imprägniert ist. Alternativ kann eine auf eine entsprechende Unterlage beschichtete Indikatorreagenz-Schicht verwendet werden.

Dabei ist das Indikatorreagenz des irreversiblen Feuchtigkeitsindikatorelementes 12a so ausgewählt, daß sich sein Zustand infolge einer feuchtigkeitsabhängigen Reaktion ändert. Als Indikatorreagenz für ein derartiges irreversibles Feuchtigkeitsindikatorelement 12a kann beispielsweise ein Blei-II-Jodid-Kaliumjodid-Komplex ( $\text{KPbI}_3$ ) vorteilhaft verwendet werden.

Das Indikatorreagenz des irreversiblen Temperaturindikatorelementes 11a ist so ausgewählt, daß sich sein Zustand infolge einer temperaturabhängigen Reaktion irreversibel ändert. Als Indikatorreagenz für ein derartiges irreversibles Temperaturindikatorelement 11a kann beispielsweise Bleichlorid mit Zusätzen von Calcium- und/oder Barium- und/oder Cadmium- und/oder Lithium- und/oder Natrium-Chloriden, je nach erforderlicher Anzeigetemperatur oder Farbe, vorteilhaft verwendet werden. Bei einer anderen Form eines geeigneten Temperaturindikatorelementes ist auf einem in einer ersten Farbe eingefärbten Träger eine zumindest teilweise opake temperaturempfindliche Substanz (beispielsweise aus Wachs) aufgebracht, die bei einer bestimmten Temperatureinwirkung schmilzt und (beispielsweise dadurch, daß sie in den Träger eindringt) transparent wird bzw. die Farbe des Trägers sichtbar macht.

Auf Basis eines derartigen Prinzips kann auch ein irreversibles Temperatur-Zeit-Indikatorelement hergestellt werden. Beispielsweise kann auf einen porösen kapillaraktiven Träger (z. B. aus Papier oder porösem Kunststoff) ein andersfarbiges Wachs aufgetragen sein, das bei einer bestimmten zu überwachenden Temperatur schmilzt. Es beginnt bei Er-

reichen der Schmelztemperatur zu fließen und färbt den darunter befindlichen porösen Träger ein. Die Fließstrecke in dem porösen Träger gibt Auskunft über die Dauer der Temperatureinwirkung und somit die Zeit, für die die Analyseelemente einer erhöhten Temperatur ausgesetzt waren.

Um einen Benutzer des Teststreifens 7 vor der Durchführung eines Tests mit einem unbrauchbaren Teststreifen 7 zu warnen, führen die reaktionsbedingten Zustandsänderungen der Indikatorreagenzien der Indikatorelemente 10 zu einer Farbänderung, die für den Benutzer visuell wahrnehmbar ist. Wenn z. B. das Feuchtigkeitsindikatorelement 12a einen definierten Endzustand, d. h. eine bestimmte Farbe, erreicht hat, zeigt es dem Benutzer an, daß das Reagenz auf dem Teststreifen 7 infolge einer zu hohen und/oder zu langen Feuchtigkeitsseinwirkung während der Lagerung mit hoher Wahrscheinlichkeit geschädigt und der Teststreifen 7 somit unbrauchbar ist. Der Lagerungsschaden kann beispielsweise darauf zurückzuführen sein, daß die Röhre 3 oder der Verschlussstopfen 4 beschädigt sind oder die Primärverpackung 2 nach der Entnahme eines Teststreifens 7 zu lange unverschlossen war. Entsprechendes gilt für das irreversible Temperaturindikatorelement 11a, wenn es einen definierten Endzustand, d. h. eine bestimmte Farbe, erreicht hat.

Als Alternative zu einer unmittelbar visuell wahrnehmbaren Farbänderung kann die Zustandsänderung der Indikatorreagenzien auch mit Hilfe eines entsprechenden Meßgerätes auswertbar sein. Beispielsweise kann ein zur Auswertung der Farbänderung des Testfeldes 9 vorgesehenes Teststreifenauswertegerät zusätzlich zu dem Meßvorgang zur Auswertung des Testfeldes 9 den Zustand der Indikatorelemente 10 überprüfen.

Fig. 3 zeigt eine alternative Anordnungsart eines Indikatorelementes 10. Es ist an der Primärverpackung 2 vorgesehen, die auch in diesem Ausführungsbeispiel als Röhre 3 mit Verschlussstopfen 4 ausgebildet ist. Die gesamte Röhre oder, wie hier gezeigt, ein Teilbereich (Fenster 14) der Röhre 3 ist durchsichtig gestaltet. Im Innenraum 5 der Röhre 3 ist vorzugsweise an der Röhreninnenwand ein Indikatorelement 10 derart angeordnet, daß es durch das Fenster 14 ohne Öffnen der Röhre 3 sichtbar ist. Alternativ könnte beispielsweise auch die gesamte Röhre 3 bzw. ein Teilbereich des bei geschlossener Röhre 3 von außen sichtbaren Verschlussstopfens 4 durchsichtig sein.

Bei dem Indikatorelement 10 handelt es sich um ein reversibles Temperaturindikatorelement 11b. Dadurch, daß es von außen sichtbar angebracht ist, soll es den Benutzer durch seine visuell wahrnehmbare Zustandsänderung warnen, daß bei den aktuellen Temperaturbedingungen im Innenraum 5 der Röhre 3 die Gefahr besteht, daß das temperaturempfindliche Reagenz des Teststreifens 7 geschädigt wird. Dadurch, daß in diesem Fall ein Indikatorelement mehreren Teststreifen zugeordnet ist, ergibt sich ein verringerter Herstellungsaufwand. Das reversible Temperaturindikatorelement 11b kann als Indikatorsubstanz, beispielsweise Flüssigkristalle, enthalten, deren Orientierung sich infolge der Temperatureinwirkung reversibel ändert. Dies führt zu einer wahrnehmbaren Farbänderung. Geeignete Indikatorsubstanzen bzw. -reagenzien für ein reversibles Temperaturindikatorelement 11b sind beispielsweise cholesterinische Phasen.

Die Fig. 4a und 4b zeigen in Explosionsdarstellung alternative Ausführungen eines Verschlussstopfens 4 einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, die sich von einem herkömmlichen Verschlussstopfen (vgl. Fig. 1) dadurch unterscheiden, daß an ihnen Indikatorelemente 10 vorgesehen sind. In Fig. 4b ist der Trockenmittelbehälter 15 durchsichtig dargestellt, so daß das enthaltene Trockenmittel 16 erkennbar ist, das bei geschlossener Röhre 3 von dem übrigen

Innenraum 5 der Primärverpackung 2 und den darin enthaltenen Teststreifen 7 durch ein für Wasserdampf permeables Trennelement 17 (beispielsweise aus festem Papier) abgetrennt ist.

Bei der Ausführung in Fig. 4a sind zwei Indikatorelemente 10 im wesentlichen nebeneinander an dem Trennelement 17 angeordnet. Bei einem der Indikatorelemente 10 handelt es sich um ein irreversibles Feuchtigkeitsindikatorelement 12a, das eine Indikatorsubstanz 18 aufweist, deren Phasenzustand sich in Abhängigkeit von der Feuchtigkeit ändert. Die feuchtigkeitsempfindliche (hygroskopische), vorzugsweise farbige Indikatorsubstanz 18 ist kristallin und an einer zentralen Stelle eines saugfähigen Trägers 19 angeordnet. Bei Feuchtigkeitseinwirkung wird die äußere Schicht der kristallinen Indikatorsubstanz 18 flüssig und fängt an zu fließen, was zu einem immer größer werdenden farbigen Fleck auf dem Träger 19 führt. Der Endzustand des irreversiblen Feuchtigkeits-Indikatorelementes 12a entspricht einer bestimmten Größe des Flecks, durch die die Unbrauchbarkeit des Teststreifens 7 angezeigt wird.

Das andere Indikatorelement 10 ist als reversibles Feuchtigkeitsindikatorelement 12b ausgebildet und besteht aus einem mit einem Indikatorreagenz imprägnierten porösen Träger 13, dessen Zustandsänderung zu einer visuell wahrnehmbaren Farbänderung führt. Das Indikatorreagenz ist so ausgewählt, daß sich sein Zustand bei hoher Raumluftfeuchtigkeit vorzugsweise beim Öffnen oder kurz nach dem Öffnen der Röhre 3 ändert und dadurch den Benutzer der Analyseelement-Packungseinheit 1 warnt, daß bei der gegebenen Raumluftfeuchtigkeit Gefahr für das Reagenz auf dem Teststreifen 7 besteht. Durch die Warnung des reversiblen Feuchtigkeitsindikatorelementes 12b wird der Benutzer veranlaßt, die Röhre 3 schnell wieder zu verschließen. Wenn die Röhre 3 wieder geschlossen ist, bindet das Trockenmittel 16 die im Innenraum 5 befindliche Feuchtigkeit. Das reversible Feuchtigkeitsindikatorelement 12b kehrt in seinen Ausgangszustand zurück.

Für ein reversibles Feuchtigkeitsindikatorelement 12b ist beispielsweise Cobalt-II-Chlorid ( $\text{CoCl}_2$ ) als Indikatorreagenz einsetzbar.

Bei der in Fig. 4b dargestellten Ausführung eines Verschlussstopfens 4 weist das beispielsweise als irreversibles Temperaturindikatorelement 11a ausgebildete Indikatorelement 10 einen porösen Träger (z. B. aus Karton) auf, der mit einem entsprechenden Indikatorreagenz imprägniert ist. Das Indikatorelement 10 wird hier durch das Trennelement 17 gebildet, das bei geschlossener Röhre 3 das in dem Trockenmittelbehälter 15 befindliche Trockenmittel 16 von dem übrigen Innenraum 5 der Röhre 3 abtrennt.

In einer weiteren, nicht dargestellten Alternative ist ein geeignetes Indikatorreagenz dem in der Regel weißen Trockenmittel 16 zugefügt, z. B. in Form farbiger Körner. Alternativ kann das Trockenmittel 16 mit einem sich farblich ändernden Indikatorreagenz imprägniert sein. Bei einer solchen Ausführung ist das Trennelement 17 oder ein anderer Teil des Verschlussstopfens 4 vorteilhafterweise durchsichtig ausgebildet, um den Zustand des Indikatorelementes 10 beurteilen zu können.

Fig. 5 zeigt eine geöffnete Analyseelement-Packungseinheit 1 mit einer Primärverpackung 2 in Form einer ein einzelnes Analyseelement 6 einschließenden Folienverpackung 20. Sie besteht aus zwei am Rand miteinander verbundenen Folienlagen und hat einen umlaufenden Verschlussstreifen 21. Im ungeöffneten Zustand umgibt die Folienverpackung 20 einen nach außen abgeschlossenen Innenraum 5, in dem sich das Analyseelement 6, hier ein einzelnes "Analyseelement mit Rahmen" 22, und gegebenenfalls ein Trockenmittel befindet. An dem ein Testfeld 23 umgebenden Rahmen

24 sind ein irreversibles Feuchtigkeitsindikatorelement 12a und ein irreversibles Temperaturindikatorelement 11a angeordnet.

Der Benutzer kann in einer Folienverpackung 20 eingeschlossene Analyseelemente 6 platzsparend mit sich führen. Die Folienverpackung 20 kann dabei jedoch unbemerkt durch spitze Gegenstände verletzt werden, so daß der Innenraum 5 gegenüber äußeren Einflüssen nicht mehr abgeschlossen ist. Die vorgesehenen Indikatorelemente 10 machen eine unsachgemäße Lagerung erkennbar.

Es ist möglich, die in den Fig. 1 bis 5 beispielhaft beschriebenen Indikatorelement-Typen in anderen Kombinationen von irreversiblen bzw. reversiblen Feuchtigkeits- bzw.

Temperaturindikatorelementen zusammenzustellen oder einzeln zu verwenden. Ferner können die beschriebenen Anordnungen von Indikatorelementen kombiniert werden.

In den Ausführungsbeispielen wurden exemplarisch vorteilhaft einsetzbare Indikatorsubstanzen und -reagenzien genannt. Aus dem Stand der Technik sind zahlreiche weitere Indikatorsubstanzen bzw. -reagenzien für Indikatorelemente zum Anzeigen unterschiedlicher Lagerungsbedingungen bekannt, die im Rahmen der Erfindung vorteilhaft eingesetzt werden können. Voraussetzung für ihre Verwendbarkeit ist u. a., daß sie keine störenden Wechselwirkungen mit dem Reagenz des Analyseelementes oder, im Falle mehrerer Indikatorelemente, untereinander zeigen. Ferner müssen die Indikatorelemente ausreichend empfindlich sein. Indikatorsubstanzen bzw. -reagenzien für Feuchtigkeitsindikatorelemente sollten bevorzugt eine Nachweisgrenze von weniger als 10% relative Luftfeuchtigkeit haben.

#### Patentansprüche

1. Analyseelement-Packungseinheit mit einem disposiblen Analyseelement (6) mit einem ein Reagenz enthaltenden Testfeld (9) zur analytischen Bestimmung eines Bestandteiles einer flüssigen Probe und einer Primärverpackung (2) zur Lagerung des Analyseelementes zwischen Herstellung und Verbrauch mit einem während der Lagerung nach außen abgeschlossenen Innenraum (5) zur Aufnahme des Analyseelementes (6), dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Indikatorelement (10), dessen Zustand sich in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen in der Primärverpackung (2) während der Lagerung ändert, aufweist, um eine unsachgemäße Lagerung erkennbar zu machen.
2. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärverpackung (2) eine Folienverpackung ist, die ein einzelnes Analyseelement (6) einschließt.
3. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärverpackung (2) ein wiederverschließbarer Behälter zur Aufnahme mehrerer Analyseelemente (6) ist.
4. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) als Temperaturindikatorelement (11, 11a, 11b) ausgebildet ist, dessen Zustand sich in Abhängigkeit von dem während der Lagerung in dem Innenraum (5) der Primärverpackung (2) herrschenden Temperaturverlauf ändert.
5. Analyseelement nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als Temperatur-Zeit-Indikatorelement ausgebildet ist, dessen Zustand sich derartig ändert, daß er die Zeitdauer einer erhöhten Temperatureinwirkung

kung anzeigt.

6. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) als Feuchtigkeitsindikatorelement (12, 12a, 12b) ausgebildet ist, dessen Zustand sich in Abhängigkeit von dem während der Lagerung in dem Innenraum (5) der Primärverpackung (2) herrschenden Feuchtigkeitsverlauf ändert.
7. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Zustand des Indikatorelementes (10) in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen reversibel ändert.
8. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Zustand des Indikatorelementes (10) in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen irreversibel ändert.
9. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (19) im Innenraum (5) der Primärverpackung (2) angeordnet ist.
10. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärverpackung (2) ein Trockenmittel (16) enthält, das in einem Teilbereich ihres Innenraums (5) angeordnet und von dem übrigen Innenraum (5) und dem darin enthaltenen Analyseelement (6) durch ein für Wasserdampf permeables Trennelement (17) abgetrennt ist.
11. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) an dem Trennelement (17) angeordnet ist.
12. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) das Trennelement (17) bildet.
13. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) dem Trockenmittel (16) zugefügt ist.
14. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) an dem Analyseelement (6) angeordnet ist.
15. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) eine Indikatorsubstanz (18) aufweist, deren Phasenzustand sich in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen ändert.
16. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Indikatorsubstanz kristallin ausgebildet ist.
17. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) ein Indikatorreagenz aufweist, dessen chemischer Zustand sich infolge einer von den Lagerungsbedingungen abhängigen Reaktion ändert.
18. Analyseelement-Packungseinheit nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) einen Träger (13) aufweist, der mit dem Indikatorreagenz imprägniert oder beschichtet ist.
19. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Primärverpackung (2) mindestens teilweise durchsichtig und das Indikatorelement (10) derart angeordnet ist, daß es ohne Öffnen der Primärverpackung (2) sichtbar ist.
20. Analyseelement-Packungseinheit nach einem der

Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Indikatorelement (10) als Kontrollmittel derart ausgebildet oder angeordnet ist, daß seine Zustandsänderung für einen Benutzer der Packungseinheit (1) nicht wahrnehmbar ist.

---

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

---



Fig. 1

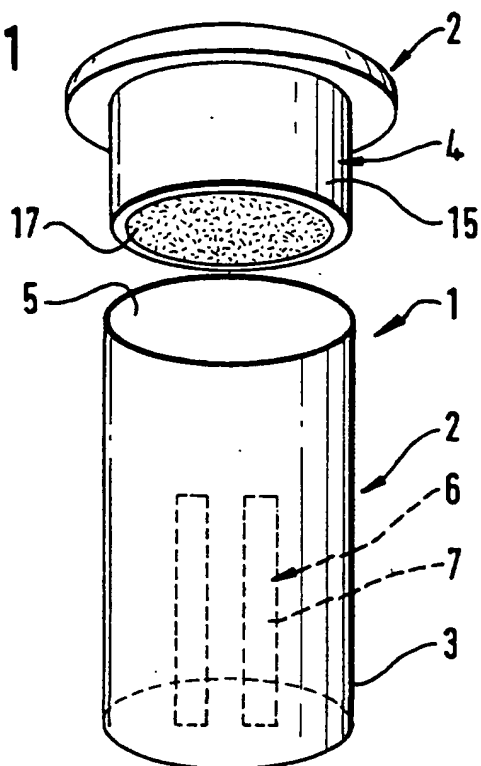


Fig. 2

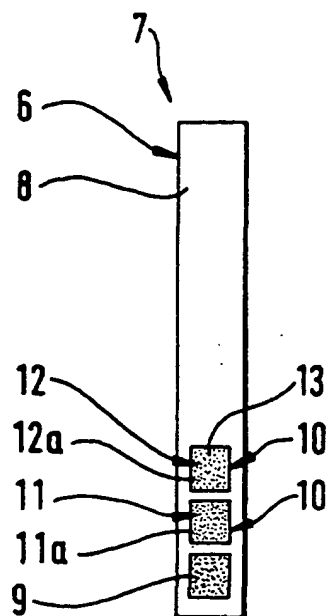


Fig. 3

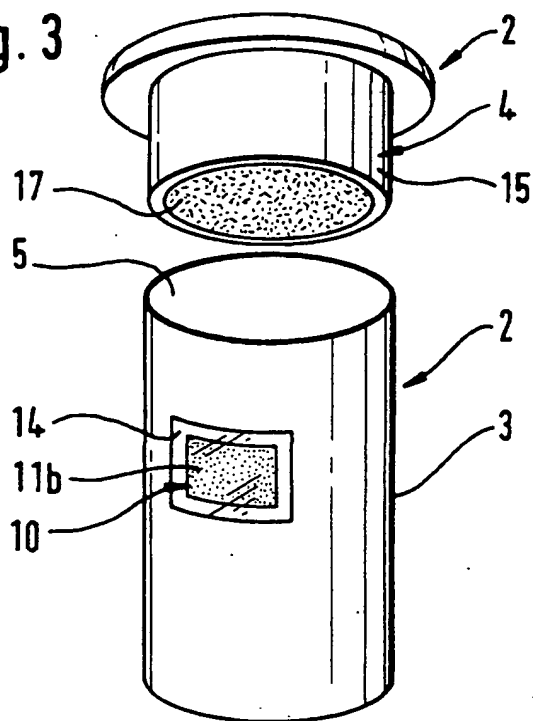


Fig. 4a

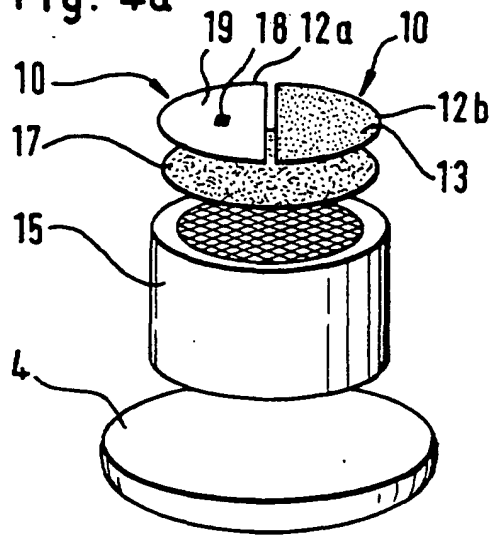


Fig. 4b

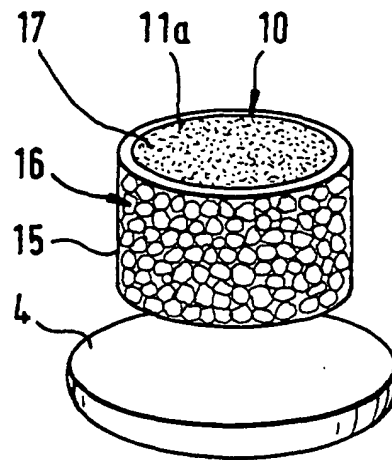
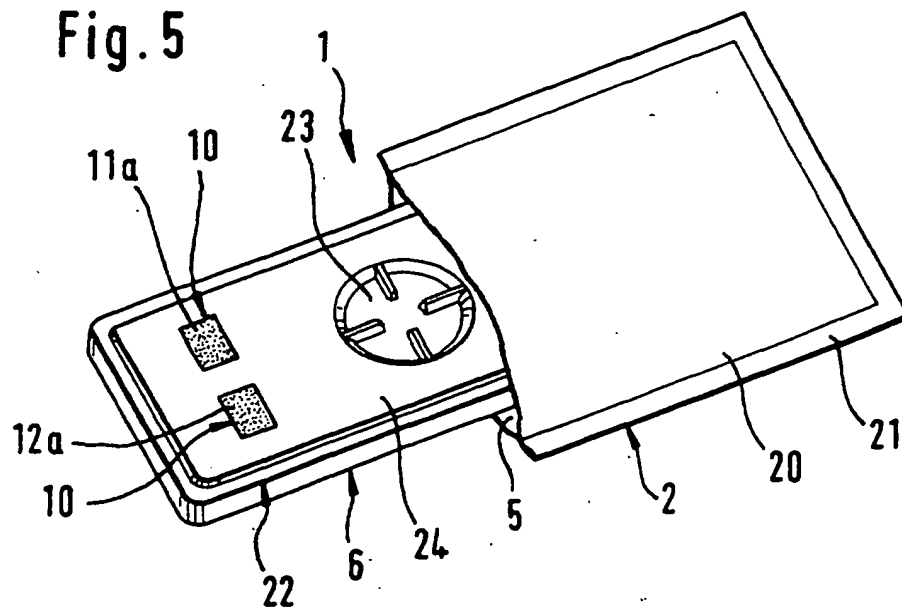


Fig. 5



## ANALYSIS ELEMENT PACKAGING UNIT

The invention concerns an analysis element packaging unit having a disposable analysis element and a primary packaging for storing the analysis element between  
5 manufacture and use.

So-called carrier based tests are being increasingly used for the qualitative and quantitative analysis of constituents of a liquid sample, in particular a body fluid of human beings or animals. In such tests analysis elements are utilized having at least one  
10 reagent embedded in a test field which is brought into contact with the sample, the test field comprising one or a plurality of layers. The reaction between the sample and the reagent leads to a change in the analysis element which is visual or which can be evaluated with the assistance of an apparatus (normally reflection photometrically). After a test has been carried out, the used analysis element is disposed of. The analysis  
15 elements are therefore intended for single use and are therefore referred to as disposable analysis elements.

A plurality of different types of analysis elements are known in the art which differ with regard to the measurement principle (e.g. optical or electrochemical) and the  
20 reagents utilized as well as in terms of their design, in particular with regard to the configuration and attachment of the test layers. Strip-shaped analysis elements and "analysis elements with frames" are of particular practical importance. A strip-shaped analysis element (test strip) consists essentially of an elongated carrier layer made from plastic material and one or more test fields disposed thereon. In an "analysis element  
25 with frame" a test field is held by a frame in a manner similar to that of a photographic slide.

The analysis elements are packaged in primary packaging wherein they are stored in the inner space thereof until use, i.e. removal by the user for carrying out a test, with  
30 subsequent disposal. Each analysis element can be individually packaged in its individual

primary packaging. Most analysis element packaging units contain a plurality of disposable analysis elements in a common primary packaging. The primary packaging normally contains a drying agent.

5           The inner space of the primary packaging is normally sealed in a substantially air-tight manner. The storage conditions are therefore substantially determined by the ambient conditions inside the primary packaging during storage.

10           Many analysis elements comprise reagents which can be damaged under certain storage conditions e.g. temperature, moisture, oxygen, light etc. whereby such elements can no longer be used for carrying out a reliable test. Therefore, in order to avoid damage, it is necessary to properly store the analysis element packaging unit under certain storage conditions recommended by the manufacturer. The manufacturer guarantees the function of the analysis element under proper storage conditions for a  
15           particular length of time.

          Use of an analysis element having a damaged reagent can lead to false test results which, under certain conditions may lead to improper evaluation e.g. concerning the state of health of a person. For this reason, efforts have been made in the past using  
20           various approaches, to reduce the risk of using an analysis element having storage related damage.

          For example, test reagents have been developed which are relatively insensitive to external influences. Others use specially prepared primary packaging to curtail external  
25           influences on the reagent. Both solutions are associated with substantially increased manufacturing costs. For safety reasons, a relatively short perishability time period is indicated. As a result thereof the analysis element can no longer be used after the perishability date has expired, wherein one can not check whether or not conditions have actually occurred which could have damaged the reagents.

30

The invention therefore aims to provide an improved, economical analysis element packaging unit which facilitates to provide information concerning the state of the reagent of the analysis element.

5           This purpose is achieved by an analysis element packaging unit having a disposable analysis element with a test field containing a reagent for the analytic determination of a constituent of a liquid sample and a primary packaging for storing the analysis element between manufacture and use, the packaging having an inner space sealed-off from the outside during storage for accepting the analysis element which  
10       comprises an indicator element the state of which changes in dependence on the storage conditions of the packaging during storage thereby to allow for recognition of improper storage.

          Improper storage can e.g. be due to unnoticed damaging of the primary  
15       packaging or exposure to excessively high temperatures or, in the case of a primary package having a plurality of analysis elements, opening of the packaging for an excessive length of time. Improper storage can damage a reagent in the analysis element.

          The indicator element is designed in such a manner that its state changes in  
20       dependence on those storage conditions (or combinations of storage conditions) to which the reagent of the analysis element is sensitive. If the packaging unit is properly stored, the state of the indicator element does not change. Thus, a change in the state of the indicator element indicates that the packaging unit is or has been improperly stored, i.e. that the actual storage conditions deviate or had deviated from those recommended.  
25       The state change of the indicator element leads to a directly (visual) or indirectly (with the assistance of a measuring apparatus) detectable signal indicating possible storage damage.

          In a first preferred embodiment of the invention, the indicator element is  
30       configured and arranged in such a manner that it can be observed by the user of the

analysis element. Thus, the user can determine either prior to or during a test, whether or not the reagent is undamaged or if there is the danger of reagent damage. Consequently false indications can be prevented.

5 In another preferred embodiment of the invention, the indicator element is configured and arranged in such a manner that a change of its state cannot be observed by a user of the packaging unit. It can e.g. be disposed in a non-visible location within the primary packaging or configured in such a manner that recognition of the state change requires further steps which are not known to the user. This type of indicator can  
10 therefore serve as a monitoring means for the manufacturer e.g. to indicate the cause of an improper indication by the analysis element in the event of complaints.

The indicator element is advantageously configured as a temperature indicator element whose state changes in dependence on the temperature conditions in the inner  
15 space of the primary packaging during storage. Should the reagent be highly sensitive to moisture, the indicator element is preferentially configured as a moisture indicator element whose state changes in dependence on the moisture conditions present in the inner space of the primary packaging during storage.

20 The indicator element can also, depending on the properties of the reagent, be configured to indicate other storage conditions e.g. oxygen, light etc. If the reagent reacts sensitively to a plurality of differing storage conditions, the packaging unit can contain a corresponding plurality of suitable indicator elements.

25 Various indicator element types can be used to indicate improper storage.

In a first preferred embodiment, the indicator element is adapted to irreversibly change its state in dependence on the storage conditions. Such an irreversible indicator element has a "one way" change of state, from an initial state to a final state. The state of  
30 the indicator element therefore provides information concerning the "storage history" of

the analysis element in the primary packaging, i.e. information concerning the integrated storage conditions throughout a defined storage time.

5 The irreversible indicator element changes its state in response to the course of the respective storage conditions (in particular moisture and/or temperature). This means that its state depends not only on the maximum level of the temperature or moisture reached during storage (possibly only for a short period of time), rather also on the duration of the storage conditions. Depending on whether or not the reagent-damaging reactions are more kinetic or thermodynamic based, a suitable irreversible indicator  
10 element can be selected having correspondingly based state changes. The irreversible indicator element should be individually matched to the particular sensitivity of the reagent, i.e. it should reach its end state when, with regard to the duration and intensity, the influencing storage conditions could have led to damage to the analysis element reagent. The end state can be effected in various ways. The irreversible indicator element  
15 may change continuously from an initial state to a final state. Alternatively it can change in a discontinuous fashion, possibly via a defined intermediate step.

A most preferred embodiment provides for temperature-time indicator elements whose state allows approximate recognition of the time duration of excessive  
20 temperature conditions (e.g. above a defined threshold).

When the end state has been reached, the irreversible indicator element indicates that due to improper storage conditions there is a high probability that the reagent is damaged. The irreversible indicator element thereby allows recognition of the fact that  
25 the analysis element can no longer be used due to possible storage damage.

In another preferred embodiment, the state of the indicator element changes reversibly in dependence on the storage conditions. Towards this end, the state change occurs in response to storage conditions which are such that there is a risk that the  
30 reagent could be damaged if the critical storage conditions persist. However, should the

storage condition return to the non-critical region, the reversible indicator element changes its state correspondingly.

Thus, a reversible indicator element indicates whether or not the analysis element  
5 packaging unit is currently being stored in a proper manner. It therefore provides information concerning the instantaneous state of storage conditions to thereby serve a warning function. A reversible indicator element can also have continuous or discontinuous state changes.

10 In very sophisticated packaging units and/or in the event of a particularly sensitive reagent, two differing indicator elements can be used: a reversible one which warns the user of the possibility of damage to the reagent under the current storage conditions and an irreversible one which indicates prior to use thereof, that the analysis element is not usable.

15 In an advantageous embodiment, the indicator element may contain an indicator reagent whose chemical state changes as a result of reactions which depend on the storage conditions. The reaction can, in particular, lead to a detectable change in reflection properties e.g. based on a (reversible or irreversible) change in the water  
20 content of the indicator reagent. Alternatively, the indicator reagent may decompose, e.g. in response to temperature effects. The indicator element may also comprise a plurality of indicator reagents which react with each other in response to certain storage conditions.

In another advantageous embodiment the indicator element comprises an  
25 indicator substance whose phase changes in dependence on the storage conditions. The phase change can, in particular, be a change in the state of matter combined with a corresponding morphological change of the indicator substance. For example, the indicator substance may melt in response to a temperature change or liquefy in response to moisture. As used herein, phase change also refers to a temperature dependent



change in the orientation of liquid crystals leading to a detectable signal, e.g. a color change.

Additional advantageous features and characteristics can be recognized in the following embodiments of the invention which are described and explained below with reference to the schematic representation of the drawings.

Fig. 1 shows an analysis element packaging unit in accordance with a first advantageous embodiment of the invention,

10

Fig. 2 shows an analysis element of the packaging unit of figure 1,

Fig. 3 shows a primary packaging of a second preferred embodiment of the invention,

15

Figs.4a and 4b show alternative embodiments of seal stoppers of a third preferred embodiment of the invention and

Fig. 5 shows an analysis element packaging unit in accordance with a fourth preferred embodiment of the invention.

20

Figure 1 shows an analysis element packaging unit 1 in accordance with the invention having a primary packaging 2 and a plurality of analysis elements 6 which in this embodiment are test strips 7. The primary packaging 2 is a container for receiving of a plurality of analysis elements 6, which can be re-closed. The container comprises a tube 3, e.g. made from plastic or aluminum and a stopper 4.

25

When the stopper 4 is inserted into the tube 3, the inner space 5 thereof, in which the analysis element 6 is stored between its manufacture and use, is sealed-off from the outside in a substantially air-tight manner. A drying agent is disposed in a portion of the

30

inner space 5 of the container. In the embodiment shown, it is disposed within a drying agent chamber 15 of the stopper 4 and is separated from the remaining inner space 5 and from the analysis element 6 located therein by means of a separation element 17 which is permeable to water vapor. Clearly, the drying agent can also be disposed at another location within the inner space 5 of primary packaging 2, for example, at the bottom.

The drying agent captures the moisture which e.g. has penetrated into the inner space of the primary packaging 2 during removal of an analysis element 6. In dependence on the length of time during which the primary packaging 2 was open and on the amount of moisture in the ambient air, the drying effect of the drying agent may go down with different rates.

A test strip 7, shown in detail in figure 2, comprises a plastic carrier layer 8 on which a test field 9 is disposed containing a reagent, sensitive to moisture and temperature, for the analytic determination of a component of a liquid sample.

Two indicator elements 10 are disposed on the test strip 7, namely a temperature indicator element 11 and a moisture indicator element 12, the states of which change in dependence on the temperature or on the moisture conditions within the tube 3 during storage of the test strip 7. Here, both indicator elements 10 are irreversible indicator elements, which are configured in the form of indicator fields each comprising a porous carrier 13 (e.g. made from paper) which is impregnated with a suitable indicator reagent. Alternatively, an indicator reagent coating on an appropriate carrier can be utilized.

The indicator reagent of the irreversible moisture indicator element 12a is chosen to change its state in response to a moisture dependent reaction. For example, a lead-iodide-sodium iodide-complex ( $KPbI_3$ ) can advantageously be utilized as an indicator reagent for an irreversible moisture indicator element 12a of this type.

The indicator reagent of the irreversible temperature indicator element 11a is chosen to change its state irreversibly as a result of a temperature dependent reaction. For example, lead chloride having additives comprising calcium and/or barium and/or cadmium and/or lithium and/or sodium chlorides can - in dependence on the required indication temperature or color - be advantageously utilized as indicating reagents for this type of irreversible temperature indicator element 11a. In another type of suitable temperature indicator element, an at least partially opaque temperature sensitive substance (for example, made from wax) is introduced onto a carrier tinted with a first color,\* which melts at a certain temperature (e.g. by penetrating into the carrier) to become transparent, i.e. to allow the color of the carrier to become visible.

An irreversible temperature-time indicator element can be produced based on the same principle. For example, wax of a different color can be applied to a porous capillary active carrier (e.g. made from paper or porous plastic), the wax melting at the particular temperature to be monitored. It begins to flow when the melting temperature is reached and discolours the underlying porous carrier. The length of the flow path in the porous carrier provides information concerning the duration of the temperature condition and thereby concerning the time during which the analysis elements were subjected to increased temperature.

20

In order to warn the test strip user before he or she performs a test with an unusable test strip 7, the reaction dependent state changes of the indicator reagents of the indicator element 10 lead to a change in color which can be visually recognized by the user. If, e.g. the moisture indicator element 12a has reached a defined final state, i.e. a particular color, this indicates to the user that the reagent on the test strip 7 has most likely been damaged by excessively high and/or excessively prolonged exposure to moisture during storage, whereby the test strip 7 can no longer be used. Storage damage can e.g. be due to damage to the tube 3 or to the stopper 4 or due to the fact that the primary packaging 2 remained opened for an excessive length of time after removal of a

test strip 7. This is correspondingly true for the irreversible temperature indicator element 11a when it has reached its defined end state, e.g. a particular color.

5 As an alternative to directly visible change in color, the state change of the indicator reagent can also be evaluated with the assistance of an appropriate apparatus. For example, a test strip evaluation instrument for evaluation of a color change of the test field 9 can, in addition to evaluating the test field 9, also check the state of the indicator element 10.

10 Figure 3 shows an alternative configuration of an indicator element 10. It is located on the primary packaging 2 which in this embodiment again is a tube 3 having a stopper 4. A portion (window 14) of the tube 3 is transparent. An indicator element 10 is preferentially disposed on the inner tube wall within the inner space 5 of the tube 3 in such a fashion that it can be viewed through the window 14 without opening the tube 3.  
15 Alternatively, e.g. the entire tube 3 or a portion of the stopper 4 which is visible from the outside when the tube 3 is closed can be transparent.

The indicator element 10 is a reversible temperature indicator element 11b. It is located in such a manner that it is visible from the outside, because it is intended to warn  
20 the user by means of a visually detectable state change that the current temperature conditions in the inner space 5 of the tube 3 could damage the temperature sensitive reagent of the test strip 7. In this example, one indicator element is associated with a plurality of test strips to reduce manufacturing costs. The reversible temperature indicator element 11b can contain an indicator substance, e.g. liquid crystals, the orientation of  
25 which change reversibly in response to temperature influences. This leads to a detectable color change. Suitable indicator substances or reagents for a reversible temperature indicator element 11b are e.g. cholesteric phases.

30 Figures 4a and 4b show exploded views of alternative embodiments of a stopper 4 of a preferred embodiment of the invention which differ from a conventional stopper

(compare Fig. 1) by having an associated indicator element 10. Figure 4b provides a transparent view of the drying agent chamber 15 to make visible the drying agent 16 contained therein. When the tube 3 is closed, the drying agent 16 is separated from the remaining inner space 5 of the primary packaging 2 and from the test strips 7 contained therein via a water vapor permeable separation element 17 (made for example from strong paper).

In the embodiment of figure 4a, two indicator elements 10 are disposed substantially next to each other on the separation element 17. One of the indicator elements 10 is an irreversible moisture indicator element 12a having an indicator substance 18 whose phase state changes in dependence on moisture. The moisture sensitive (hygroscopic) and preferentially colored indicator substance 18 is crystalline and is disposed at a central location of an absorptive carrier 19. In response to moisture, the outer layer of the crystalline indicator substance 18 becomes liquefied and begins to flow which leads to a colored spot on the carrier 19 having continuously increasing size. In the end state of the irreversible moisture indicator element 12a, the spot has a certain size indicating that the test strip 7 can no longer be used.

The other indicator element 10 is a reversible moisture indicator element 12b and consists essentially of a porous carrier 13 impregnated with an indicator reagent whose state change leads to a visually recognizable color change. The indicator reagent is selected in such a manner that it changes its state in the presence of high ambient moisture preferentially when the tube 3 is opened or shortly thereafter to thereby warn the user of the analysis element packaging unit 1 that the current ambient air moisture endangers the reagent on the test strip 7. The warning provided by the reversible moisture indicator element 12b motivates the user to quickly re-close the tube 3. Once the tube 3 is re-closed, a drying agent 16 captures the moisture present in the inner space 5. The reversible moisture indicator element 12b returns to its original state.

For example, cobalt-II-chloride ( $\text{CoCl}_2$ ) can be used as an indicator reagent for a reversible moisture indicator element 12b.

In the embodiment of a stopper 4 shown in figure 4b, the indicator element 10,  
5 constituting e.g. an irreversible temperature indicator element 11a, comprises a porous carrier (e.g. made from cardboard) impregnated with an appropriate indicator reagent. Thus, the indicator element 10 is formed by the separation element 17 which separates the drying agent 16 located in the drying agent container 15 from the remaining inner space 5 of the tube 3 when the tube 3 is closed.

10

In another alternative embodiment (not shown), a suitable indicator reagent is added to the normally white drying agent 16, e.g. in the form of colored grains. Alternatively, the drying agent 16 can be impregnated with an indicator reagent whose color changes. In such embodiments, the separation element 17 or another part of the  
15 stopper 4 is preferentially transparent in order to allow inspection of the state of the indicator element 10.

Figure 5 shows an open analysis element packaging unit 1 having a primary packaging 2 in the form of a foil package 20 enclosing a single analysis element 6. It  
20 consists essentially of two foil layers joined together at an edge and has a peripheral sealing strip 21. In the closed state, the foil packaging 20 surrounds an inner space 5 sealed-off from the outside in which the analysis element 6, in this example an "analysis element with frame" 22 and optionally a drying agent, is located. An irreversible moisture indicator element 12a and an irreversible temperature indicator element 11a are disposed  
25 on the frame 24 surrounding the test field 23.

A user can carry an analysis element 6 enclosed in a foil packaging 20 without requiring much space. However, in such use the foil packaging 20 can be unnoticeably damaged by sharp objects, so that the inner space 5 is no longer sealed-off from external  
30 influences. The indicator elements 10 facilitate recognition of improper storage.

One can use the indicator element types described by way of example in figures 1-5 in other irreversible or reversible moisture or temperature indicator elements, individually or in combination. In addition, the configurations of indicator elements  
5 described can be combined.

The embodiments have described, by way of example, indicator substances and reagents of advantageous applicability. A plurality of additional indicator substances or reagents for indicator elements for the indication of differing storage conditions are  
10 known in the art and can be advantageously used within the framework of the invention. A requirement, among others, for such applicability is that they do not cause interfering interactions with the reagent of the analysis element or, in the case of a plurality of indicator elements, among themselves. In addition, the indicator elements must have sufficient sensitivity. Indicator substances or reagents for moisture indicator elements  
15 should preferentially have a detection threshold below 10% relative humidity.

## CLAIMS

What is claimed is:

- 5           1. An analysis element packaging unit comprising:  
          a disposable analysis element having a test field containing a reagent for  
          analytical determination of a component of a liquid sample;  
          a primary packaging for storing the analysis element between manufacture and  
          use having an inner space for receiving the analysis element which is sealed-off from the  
10   outside during storage; and  
          an indicator element the state of which changes in dependence on the storage  
          conditions in the primary packaging during storage to indicate improper storage.
2. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the primary packaging  
15   is a foil packaging enclosing one single analysis element.
3. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the primary packaging  
          is a container for receiving a plurality of analysis elements which can be re-closed.
- 20           4. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element  
          is configured as a temperature indicator element the state of which changes in  
          dependence on the temperature conditions in the inner space of the primary packaging  
          during storage.
- 25           5. The analysis element packaging unit of claim 4, wherein the analysis element is  
          configured as a temperature-time indicator element the state of which changes to  
          indicate the time duration of elevated temperature conditions.
6. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element  
30   is configured as a moisture indicator element the state of which changes in dependence



on the moisture conditions present in the inner space of the primary packaging during storage.

7. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the state of the  
5 indicator element changes reversibly in dependence on the storage conditions.

8. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the state of the indicator element changes irreversibly in dependence on the storage conditions.

9. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element  
10 is located in the inner space of the primary packaging.

10. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the primary packaging contains a drying agent disposed in a portion of its inner space and separated  
15 from the remaining inner space and from the analysis element contained therein by means of a water vapor-permeable separation element.

11. The analysis element packaging unit of claim 10, wherein the indicator element is located on the separation element.

20

12. The analysis element packaging unit of claim 10, wherein the indicator element forms the separation element.

13. The analysis element packaging unit of claim 10, wherein the indicator  
25 element is added to the drying agent.

14. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element is attached to the analysis element.

15. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element comprises an indicator substance whose phase state changes in dependence on the storage conditions.

5           16. The analysis element packaging unit of claim 15, wherein the indicator substance is crystalline.

17. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element comprises an indicator reagent the chemical state of which changes due to a reaction  
10       which is dependent on the storage conditions.

18. The analysis element packaging unit of claim 17, wherein the indicator element comprises a carrier which is impregnated or coated with the indicator reagent.

15           19. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the primary packaging is at least partially transparent and the indicator element is located in a position where it is visible without opening the primary packaging.

20           20. The analysis element packaging unit of claim 1, wherein the indicator element is arranged in such a manner that its state change cannot be recognized by the user of the packaging unit.

## ABSTRACT

In an analysis element packaging unit having a disposable analysis element with a test field having a reagent for analytic determination of a constituent of a liquid sample  
5 and a primary packaging for storage of the analysis element between manufacture and use, the information concerning the usability of the analysis element should be improved. This is done in accordance with the invention in that the packaging unit has an indicator element the state of which changes in dependence on the storage conditions in the primary packaging during storage, to indicate improper storage.

10

Fig. 1

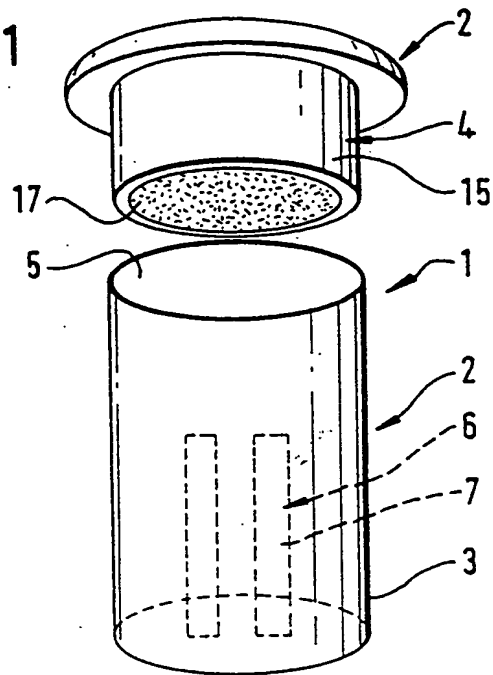


Fig. 2

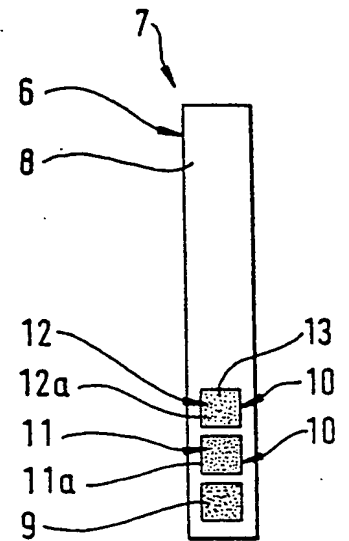


Fig. 3

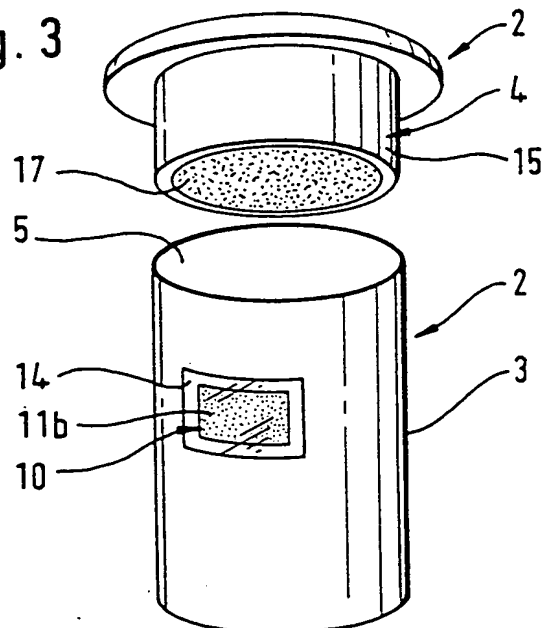


Fig. 4a

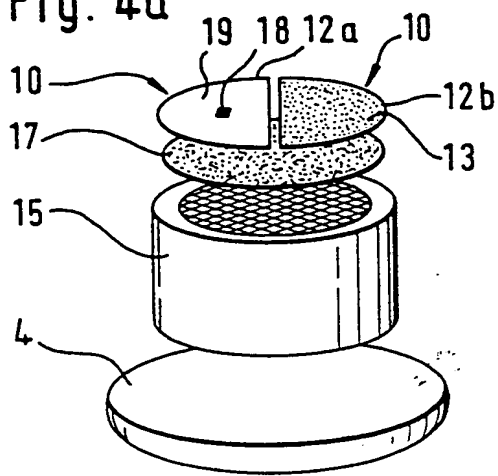


Fig. 4b

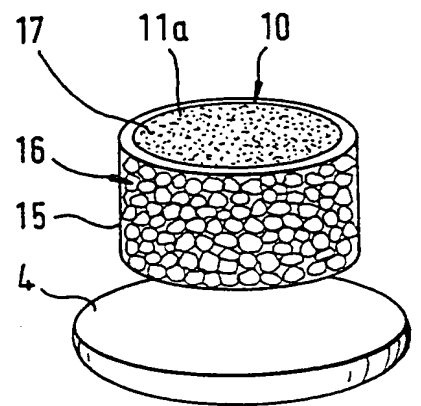


Fig. 5

